

STN Karlsruhe

AN 1986-063934 [10] WPIX
DNC C1986-027207
TI Stable piperidine derivs., for lowering blood pressure - has low side-effects and long-releasing stability.
DC B02
PA (FUJI) FUJISAWA PHARM CO LTD
CYC 1
PI JP—60226877 A 19851112 (198610)* 10
ADT JP—60226877 A 1985JP-0004376 19850114
PRAI 1984GB-0001092 19840116
AN 1986-063934 [10] WPIX
AB JP 60226877 A UPAB: 19930922

Piperidine derivs. of formula (I) are new. R1 is (II) where R3 is H, halogen, lower alkoxy or trihalogenomethyl, or (III) R3 is as above or pyridyl, R2 is allyl which may have halogen.

Cpds.

may form salt such as hydrochloride, hydrobromide, sulphate, nitrate, acetate, p-toluene sulphonate, etc.

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭60-226877

⑫ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)11月12日

C 07 D 401/12
A 61 K 31/445
31/47
31/505

A B U

7431-4C
6664-4C
6664-4C
6664-4C

※審査請求 未請求 発明の数 3 (全10頁)

⑭ 発明の名称 ピペリジン誘導体

⑮ 特 願 昭60-4376

⑯ 出 願 昭60(1985)1月14日

優先権主張 ⑰ 1984年1月16日 ⑱ イギリス (G B) ⑲ 8401092

⑳ 発 明 者 植 田 育 男 豊中市上野東2-11-95

㉑ 発 明 者 塩 川 洋 一 茨木市穂積台9-814

㉒ 発 明 者 谷 口 清 大阪市大淀区長柄東3-2-3-1006

㉓ 発 明 者 桂 洋 介 豊中市上野西3-9-19

㉔ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地

㉕ 代 理 人 弁理士 青 木 高

最終頁に続く

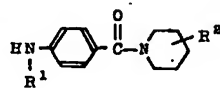
明 細 書



1. 発明の名称

ピペリジン誘導体

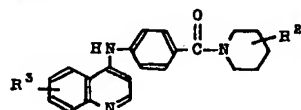
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



〔式中、 R^1 は式 R^3  (式中、 R^3 は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する) で示される基、式 R^3  (式中、 R^3 は前と同じ意味) で示される基またはピリジル基、 R^2 はハロゲンを有していてもよいアロイル基をそれぞれ意味する〕で示されるピペリジン誘導体およびその塩類。

(2) 一般式



〔式中、 R^2 はハロゲンを有していてもよいアロイル基、 R^3 は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する) 〕

で示される特許請求の範囲第1項記載のピペリジン誘導体およびその塩類。

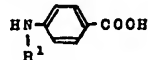
(3) ピペリジン誘導体が、4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-{7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル}アミノ]ベンゾイル]ピペリジンである特許請求の範囲第2項記載のピペリジン誘導体およびその塩類。



(4) ピペリジン誘導体が、4-ベンゾイル-1-[4-{7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル}アミノ]ベンゾイル]ピペリジンである特許請求の範囲第2項記載のピペリジン誘導体およびその塩類。

(5) ピペリジン誘導体が、4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-{7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル}アミノ]ベンゾイル]ピペリジンである特許請求の範囲第2項記載のピペリジン誘導体およびその塩類。

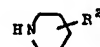
(6) ビペリジン誘導体が、1-(4-[(7-クロロ-4-キノリル)アミノ]ベンゾイル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジンである特許請求の範囲第2項記載のビペリジン誘導体およびその塩類。

(7)(a) 一般式



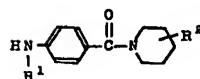
(式中、 R^1 は式 R^3  (式中、 R^3 は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する) で示される基、式 R^3  (式中、 R^3 は前と同じ意味) で示される基またはピリジル基を意味する) で示される化合物またはそのカルギン基における反応性誘導体またはその塩類に

一般式



(式中、 R^2 はハロゲンを有していてもよいアロイル基を意味する)

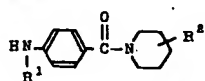
で示される化合物またはそのビペリジン環の





(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)

で示されるビペリジン誘導体またはその塩類の製造法。

(8) 一般式



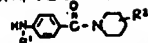
(式中、 R^1 は式 R^3  (式中、 R^3 は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する) で示される基、式 R^3  (式中、 R^3 は前と同じ意味) で示される基またはピリジル基、 R^2 はハロゲンを有していてもよいアロイル基をそれぞれ意味する) で示されるビペリジン誘導体またはその塩類の1種または2種以上を含有する医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

発明の目的

産業上の利用分野

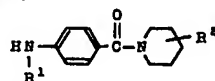
を作用させて一般式



(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味) であるビペリジン誘導体またはその塩類を得る。1位における反応性誘導体またはその塩類を

作用させて

一般式



(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)

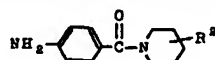
で示されるビペリジン誘導体またはその塩類を得るか、

(b) 一般式



(式中、 R^1 は前と同じ意味、 X は酸残基を意味する)

で示される化合物またはその塩類に一般式



(式中、 R^2 は前と同じ意味)

で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする

一般式

この発明は新規なビペリジン誘導体に関するものである。さらに詳細には、この発明は優れた血圧降下作用を有する新規なビペリジン誘導体およびその塩類、それらの製造法およびそれらを含有する医薬組成物に関するものである。

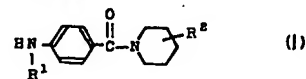
従来の技術および発明が解決しようとする問題点



これまで、血圧降下作用を有する化合物は知られているが、それらの化合物は、血圧降下作用の強さと持続性、副作用、安定性等の点で必ずしも満足されるものではなく、血圧降下作用を有する新規化合物の創成が望まれていた。

発明の構成

問題点を解決するための手段

この発明の新規なビペリジン誘導体は次の一般式で示される。

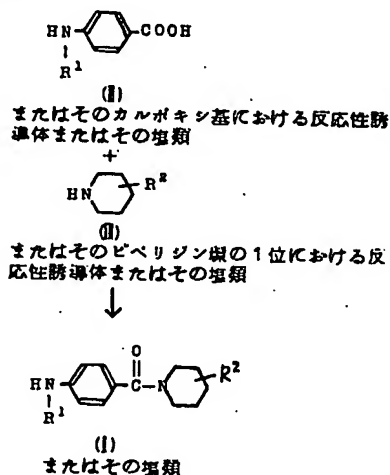


(式中、 R^1 は式 R^3  (式中、 R^3 は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する) で示される基、式 R^3  (式中、

R^3 は前と同じ意味)で示される基またはピリジン基、 R^4 はハロゲンを持してもよいアロイル基をそれぞれ意味する)

ピペリジン誘導体(I)およびその塩類は、例えば下記の製造法により製造することができる。

製造法 1



製造法 2

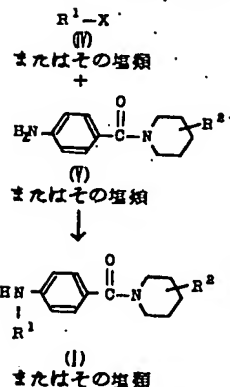
シ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

"トリハロメチル"としては、例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブromoメチル、トリヨードメチル等が挙げられる。

"アロイル"としては、例えばベンゾイル、トルニール、ナフトイル等が挙げられる。

"酸残基"としては、例えば塩素、臭素、炭素等のハロゲンが挙げられる。

ピペリジン化合物(I)の塩類としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、D-トレンスルホン酸塩等の無機または有機酸との酸付加塩およびメチルヨウダイド、メチルクロリドの如きアルキルハライド等との第四級塩が挙げられる。ここで、第四級塩としては、例えば R^1 として式 $R^3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N}^+ \text{---} \text{R}^4 \text{X}^-$ (式中、 R^4 は低級アルキル基、 X は酸残基をそれぞれ意味する)で示される基を有するピペリジン化合物(I)のような第四級キノリウム塩が挙げられ、ここで R^4 における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、



(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味、 X は酸残基を意味する)

次に、この明細書における種々の用語の定義について、以下に詳細に説明する。

"低級"とは炭素数1~6個を意味する。

"ハロゲン"は弗素、塩素、臭素および炭素を含む。

"低級アルコキシ"としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、セブトキシ、ペンチルオキシ

プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

原料化合物(II)の塩類としては、前で例示したような酸付加塩および、例えばナトリウム塩、カリウム塩、トリエチルアミン塩等の無機または有機塩基との塩類が挙げられる。

原料化合物(III)、(IV)および(V)の塩類としては、前で例示したような酸付加塩が挙げられる。

次に、ピペリジン誘導体(I)およびその塩類の製造法について以下に詳細に説明する。

製造法 1

ピペリジン誘導体(I)およびその塩類は、化合物(II)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類に、化合物(III)またはそのピペリジン環の1位における反応性誘導体またはその塩類を作用させることにより製造される。

原料化合物(II)は新規化合物および公知化合物を含み、例えば4-[[7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル]アミノ]安息香酸の塩酸塩およびその製法は、特許公開昭第50-18479号

公報に記載されており、原料化合物(II)のその他の化合物もこれと同様な方法で製造される。

原料化合物(II)も新規化合物および公知化合物を含み、例えば4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジンおよびその製法は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー第13巻第1頁(1970年)に記載されており、原料化合物(II)のその他の化合物もこれと同様な方法で製造される。

化合物(II)のカルボキシ基における反応性誘導体としては、例えば酸クロライド、酸ブロマイド等の酸ハライド、酸無水物、酸アジド、活性アミド、例えばスクシンイミドエステル等の活性エステル等が挙げられる。

化合物(II)のピペリジン環の1位における反応性誘導体としては、化合物(II)と例えばビス(トリメチルシリル)アセトアミド、トリメチルシリルアセトアミド等のシリル化合物との反応により形成されるシリル誘導体等が挙げられる。

この反応は通常、有機塩基または無機塩基の存

在下で行なうのが好ましく、そのような塩基の例としては例えばアルカリ金属(例えば、ナトリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム等)、水酸化アルカリまたはアルカリ土類金属(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等)、炭酸アルカリまたはアルカリ土類金属(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム等)、炭酸水素アルカリまたはアルカリ土類金属(例えば、炭酸水素ナトリウム等)、アルカリまたはアルカリ土類金属アルコール(例えば、ナトリウムエチラート、リチウムメチラート、マグネシウムメチラート等)、トリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミン等)、ピリジン、ビスクロジアザ化合物(例えば、1,5-ジアザビスクロ[3,4,0]ノネン-5、1,5-ジアザビスクロ[5,4,0]ウンデセン-5等)等が挙げられる。そのような塩基のうち、液体のものは反応溶媒を兼ねて使用することもできる。

この反応において、化合物(II)が遊離酸として使用される場合には、縮合剤の存在下に行うのが好

ましく、そのような縮合剤の例としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、アルコキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜りん酸トリアルキル、ポリりん酸エチル、ポリりん酸イソプロピル、オキシ塩化りん、三塩化りん、チオニルクロライド、オキサリルクロライド、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩、2-エチル-5-(3-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロオキサイド、(クロロメチレン)ジメチルアンモニウムクロリド、

2,2,4,4,6,6-ヘキサクロロ-1,3,5,2,4,6-トリアザトリホスホリン、1-ベンゼンスルホニルオキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアミド等)活性エステル(例えば、メチルチオエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリンチオエステル、およびN, N'-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミドまたは1-ヒドロキシ-6-クロロベンゾトリアゾールとのエステル等)が挙げられる。

この反応は水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジンまたはそれらの混液等のこの反応に悪影響を与えな

い溶液中で通常行なわれる。

反応温度は特に限定されるものではなく、冷却下ないし加熱下に行なえばよい。

製造法2

ビベリジン(I)またはその塩類は化合物(VI)またはその塩類に化合物(VI)またはその塩類を作用させることにより製造される。

原料化合物(VI)は新規化合物であり、例えばいくつかの化合物は下記実施例で詳述するような方法で製造することができ、その他の化合物もこれらと同様な方法で製造することができる。

この反応は、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジンまたはそれらの混合液等のこの反応に悪影響を与えない溶液中で通常行なわれる。

反応温度は特に限定されるものではなく、冷却

下ないし加熱下に行なえばよい。

上記製造法1~2で得られる目的物質(I)は反応液から常法により単離精製され、所望の塩に導くことができる。

この発明のビベリジン誘導体(I)は血圧降下作用を有し、血圧降下剤として有用であり、それを遊離塩基のまま、または医薬として許容され得るその塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、マートルエンスルホン酸塩等の酸付加塩)の形態で患者に投与することができる。

目的化合物(I)または医薬として許容されるその塩は通常人を含む哺乳動物に、カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉剤、トローチ、シロップ、エアゾル、吸入剤、溶液、注射液、懸濁液、エマルジョン、坐剤、軟膏等のような慣用の医薬組成物の形で投与することができる。

この発明の医薬組成物は例えば蔗糖、でん粉、マンニット、ソルビット、乳糖、ブドウ糖、セルロース、タルク、磷酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、セルロース、メチルセルロース、

ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、蔗糖、でん粉等の結合剤、例えばでん粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルでん粉、でん粉グリコール酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、磷酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩解剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の潤滑剤、例えばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末等の芳香剤、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸等の安定剤、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤、分散剤、例えば水等の水性希釈剤例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白色ワセリン等のベース・ワックスのような医薬用として常用される種々の有機または無機担体を含んでいてもよい。

目的化合物(I)の投与量は患者の体重および/または年齢および/またはアレルギー性疾患の段階およびさらには投与経路の種類のような種々の要因によって変化する。一般的には有効投与量は、人に対して0.1~100mg/kg/日の範囲内から適宜選択される。

次に、この発明を実施例により説明する。

実施例1

(1) 4-〔〔7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル〕アミノ〕安息香酸クロリドの塩酸塩(0.75g)を、4-(4-フルオロベンゾイル)ビベリジン(0.40g)、トリエチルアミン(0.59g)、テトラヒドロフラン(23ml)および塩化メチレン(11.5ml)からなる混合物に室温で攪拌下加える。反応液を同温で2時間攪拌した後、減圧濃縮し、次いでエーテルおよび水で希釈する。生じた沈殿を濾取し、水、エーテルおよびメタノールで順次洗浄し、乾燥して、淡黄色粉末状の4-(4-フルオロベンゾイル)-1-〔4-〔〔7-(トリフルオロメチル)-4-

キノリル]アミノ]ベンゾイル]ピベリジン

(0.70g)を得る。

mp 224-9°C

IR(NuJol): 3250, 1675, 1610, 1595, 1575 cm^{-1}

NMR($\text{CF}_3\text{COOH}, \delta$): 1.9-2.6(4H, m), 3.4

-4.4(4H, m), 4.85(1H, m), 7.1

-8.85(13H, m), 9.45(1H, bs)

(2) 4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-
-[7-(トリフルオロメチル)-4-キノリ
ル]アミノ]ベンゾイル]ピベリジン(1.15g)

のメタノール懸濁液を塩化水素のエタノール溶液
で処理して、4-(4-フルオロベンゾイル)-
1-[4-[7-(トリフルオロメチル)-4-
キノリル]アミノ]ベンゾイル]ピベリジンの
塩酸塩(1.20g)を得る。これをエタノールよ
り再結晶して同一物質の黄色粉末(0.80g)を
得る。

mp 268-271°C

IR(NuJol): 3420, 3170, 2660, 1675, 1615,
1595 cm^{-1}

(2) 4-ベンゾイル-1-[4-[7-(トリ
フルオロメチル)-4-キノリル]アミノ]ベン
ゾイル]ピベリジン(1.20g)を塩化メチレン
とメタノールの混液に懸濁し、塩化水素のエタノ
ール溶液で処理して、4-ベンゾイル-1-[4-
-[7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル]
アミノ]ベンゾイル]ピベリジンの塩酸塩を得る。
これを酢酸エチル、エタノールおよびメタノール
の混液より再結晶して同一物質の淡黄色粉末(0.9
g)を得る。

mp 187-191°C

IR(NuJol): 3410, 3190, 3130, 3040, 2620
(broad), 1680, 1615, 1600, 1590 cm^{-1}

NMR($\text{CF}_3\text{COOH}, \delta$): 1.8-2.8(4H, m), 3.4

-5.15(5H, m), 7.15-8.9(14H,

m), 9.53(1H, bs)

実施例3

実施例2と同様にして次の化合物を得る。

4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-
-[7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル]

NMR($\text{CF}_3\text{COOH}, \delta$): 1.85-2.9(4H, m),

3.35-5.15(5H, m); 7.1-8.9(13H,

m)

実施例2

(1) 4-[7-(トリフルオロメチル)-4-
キノリル]アミノ]安息香酸クロリドの塩酸塩
(1.37g)を4-ベンゾイルピベリジンの塩酸
塩(0.80g)、トリエチルアミン(1.79g)
および塩化メチレン(42ml)からなる混合物に
室温で攪拌しながら、徐々に加える。反応液を同
温で2時間攪拌する。生じた沈殿を濾取し、塩化
メチレンで洗浄し、乾燥して無色粉末状の4-ベ
ンゾイル-1-[4-[7-(トリフルオロメ
チル)-4-キノリル]アミノ]ベンゾイル]ピ
ベリジン(1.40g)を得る。

mp 220-223°C

IR(NuJol): 3290, 1675, 1610, 1600, 1580 cm^{-1}

NMR($\text{CF}_3\text{COOH}, \delta$): 1.8-2.6(4H, m), 3.35

-4.5(4H, m), 4.5-5.3(1H, m),

7.15-8.9(14H, m), 9.46(1H, bs)

アミノ]ベンゾイル]ピベリジンの塩酸塩。

mp 238-243°C(ジイソプロピルエーテル、
イソプロパノール及び水の混合溶媒から再結晶)

実施例4

(1) 4-(4-フルオロベンゾイル)ピベリジン
の塩酸塩(4.0g)、トリエチルアミン(4.98
g)および塩化メチレン(110ml)からなる混
合物に、4-ニトロ安息香酸クロリド(3.08g)
を、室温で、攪拌下徐々に加える。反応液を同温
で1時間攪拌した後、1N塩酸、飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順
次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮
する。残渣を、アセトンとメタノールとの混合溶
媒から再結晶し、無色結晶の4-(4-フルオロ
ベンゾイル)-1-(4-ニトロベンゾイル)ピ
ベリジン(5.0g)を得る。

mp 168.5-170°C

(2) 4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(4-
ニトロベンゾイル)ピベリジン(4.75g)を
鉄粉(4.75g)、塩化アンモニウム(0.57g)、

水(28.5ml)、エタノール(38ml)およびメ
 チルセロソルブ(76ml)からなる混合物に、攪
 拌器流下徐々に加える。反応液を30分間攪拌
 流し、河過する。河液を減圧濃縮し、残渣に飽和
 炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、塩化メチレン
 で2度抽出する。抽出液を飽和塩化ナトリウム水
 溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧
 濃縮する。残渣をエタノールより再結晶し、淡黄
 色結晶の1-(4-アミノベンゾイル)-4-
 (4-フルオロベンゾイル)ピペリジン(3.6g)
 を得る。

mp 182-184°C

(3) 4,7-ジクロロキノリン(0.4g)、1-
 (4-アミノベンゾイル)-4-(4-フルオロ
 ベンゾイル)ピペリジン(0.40g)およびエタ
 ノール(8ml)からなる混合物を3.5時間攪拌
 流す。生じた粉末を河取し、エタノールで洗浄
 し、黄色粉末の1-[4-(7-クロロ-4-
 キノリルアミノ)ベンゾイル]-4-(4-フルオ
 ロベンゾイル)ピペリジンの塩酸塩(0.55g)

を濃縮する。残渣を酢酸エチルエステルで洗浄し、
 無色粉末の1-(4-ニトロベンゾイル)-3-
 ビペリジンカルボン酸(1.07g)を得る。

mp 175.5-178°C

(2) 1-(4-ニトロベンゾイル)-3-ビペリ
 ジンカルボン酸(1.0g)と塩化チオニル(7.1
 ml)とからなる混合物を、室温で21時間攪拌し、
 減圧濃縮乾固する。固状残渣を石油エーテルで洗
 浄し、無色粉末の1-(4-ニトロベンゾイル)-
 3-ビペリジンカルボン酸クロリド(1.03g)
 を得る。

mp 143°C(分解)

(3) フルオロベンゼン(2.1ml)と塩化アルミニ
 ウム(0.84g)とからなる混合物に、1-(4-
 ニトロベンゾイル)-3-ビペリジンカルボン
 酸クロリド(0.98g)を、室温で徐々に加える。
 反応液を、2時間攪拌濃縮後、フルオロベンゼン
 (1.0ml)と塩化アルミニウム(0.22g)とを
 追加する。反応液をさらに、1.5時間攪拌濃縮後、
 冷却し、氷水を加える。塩化メチレンで3度抽出

を得る。

mp 281-286°C

実施例5

実施例4と同様にして次の化合物を得る。

1-[4-(4-キノリルアミノ)ベンゾイル]
 -4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジンの
 塩酸塩。

mp 177-182°C(水から再結晶)

実施例6

(1) 4-ニトロ安息香酸クロリド(4.36g)を、
 3-ビペリジンカルボン酸(3.0g)、トリエチ
 ルアミン(7.04g)、炭酸水素ナトリウム
 (7.80g)、塩化メチレン(74ml)および水
 (60ml)からなる混合物に、氷冷攪拌下、徐々
 に加える。反応液を、氷冷下にて3時間、次いで
 室温にて16時間攪拌する。水層を分離し、塩化
 メチレン層を減圧濃縮する。残渣を、炭酸水素ナ
 トリウム水溶液で抽出し、エーテル洗浄する。水
 層を合し、濃塩酸で酸性にし、塩化メチレンで抽
 出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減

し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗
 浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮乾固
 する。粉末状残渣をジイソプロピルエーテルで洗
 浄し、淡黄色粉末の3-(4-フルオロベンゾイ
 ル)-1-(4-ニトロベンゾイル)ピペリジン
 (1.04g)を得る。

mp 134.5-139°C

(4) 実施例4(2)と同様にして、次の化合物を得る。

1-(4-アミノベンゾイル)-3-(4-フ
 ルオロベンゾイル)ピペリジン

IR(Film): 3460, 3360, 3240, 1680, 1600 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.5-2.15(4H, m),

2.8-4.45(5H, m), 5.50(2H, s),

6.59(2H, d, J=8Hz), 7.1-7.5

(4H, m), 7.9-8.15(2H, m)

(5) 4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キ
 ノリン(0.32g)、1-(4-アミノベンゾイ
 ル)-3-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジ
 ン(0.45g)およびエタノール(8ml)からな
 る混合物を1.5時間攪拌濃縮し、次いで減圧濃縮

する。残渣を、エタノール(3ml)に懸濁し、攪拌する。不溶粉末を濾取し、黄色粉末の3-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)アミノ]ベンゾイル]ピペリジンの塩酸塩(0.40g)を得る。

mp 230-235℃

実施例7

実施例6(5)と同様にして、次の化合物を得る。

4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(7-メトキシ-4-キノリル)アミノ]ベンゾイル]ピペリジンの塩酸塩。

mp 222-227℃(イソプロパノールおよびエタノールの混合溶媒から再結晶)

実施例8

4-クロロピリジンの塩酸塩(0.45g)、1-(4-アミノベンゾイル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン(0.98g)および酢酸(5.9ml)からなる混合物を3.5時間、攪拌還流し、減圧濃縮する。残渣に5%水酸化カリウム

mp 194℃(分解)

(2) 4-クロロ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリウムヨウダイド(1.10g)、1-(4-アミノベンゾイル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン(0.96g)、トリエチルアミン(0.68g)およびエタノール(27.5ml)からなる混合物を、2.5時間攪拌還流する。生じた粉末を濾取して、黄色粉末の4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-(1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-4(1H)-キノリリデンアミノ]ベンゾイル]ピペリジン(1.30g)を得る。

mp 226-230℃

(3) 4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-(1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-4(1H)-キノリリデンアミノ]ベンゾイル]ピペリジン(0.65g)の塩化メチレン溶液を、塩化水素のエーテル溶液で処理し、次いでイソプロパノールとエタノールとの混合溶媒より再結晶して、淡黄色粉末の4-[4-(4-(4-フル

水溶液を加え、塩化メチレンで2度抽出する。抽出液を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとメタノールとからなる混合溶媒(9:1)で溶出し、油状物を得る。この油状物を、塩化水素のメタノール溶液で処理することにより、相当する塩酸塩にかえ、酢酸エテルで洗浄し、淡黄色粉末の4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-(4-ピリジルアミノ)ベンゾイル]ピペリジンの塩酸塩(0.55g)を得る。

mp 227-230℃

実施例9

(1) 4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン(4.0g)とヨウ化メチル(13ml)とからなる混合物を、33.5時間、還流攪拌する。生じた粉末を濾取し、エタノールより再結晶し、黄色針状品の4-クロロ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリウムヨウダイド(0.80g)を得る。

ルオロベンゾイル]ピペリジン]カルボニル]フェニル]アミノ]-1-メチル-7-トリフルオロメチルキノリウムクロリド(0.50g)を得る。

mp 183.5-185℃

実施例10

4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン(0.32g)、1-(4-アミノベンゾイル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン(0.45g)およびエタノール(10ml)からなる混合物を50分間60℃で攪拌する。生じた粉末を濾取し、エタノールで洗浄して、黄色粉末の4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キノゾリニル)アミノ]ベンゾイル]ピペリジンの塩酸塩(0.50g)を得る。

mp 233-236.5℃

実施例11

4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)アミノ]

ベンゾイル)ピペリジンの塩酸塩	500g)
でん粉	1487
ステアリン酸マグネシウム	13

上記の成分を常法により混合し、硬質ゼラチンカプセルに充てんして、活性成分50mgを含むカプセル剤を10,000個製造する。

発明の効果

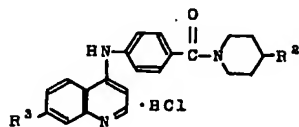
この発明のピペリジン誘導体は優れた血圧降下作用を有するが、これについて以下の試験例により詳細に説明する。

試験例

(1) 試験化合物

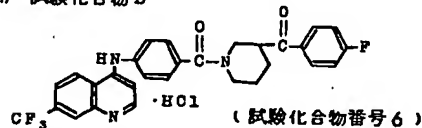
(i) 試験化合物 A

一般式

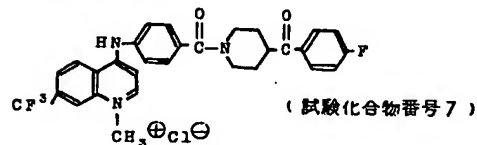


試験化合物番号	R ²	R ³
1		-CF ₃
2		-CF ₃
3		-CF ₃
4		-Cl
5		-H

(ii) 試験化合物 B



(iii) 試験化合物 C



(2) 試験方法

左腎臓を摘出した5週令の雄性ウイスターラットにデオキシコルテコステロンアセテート(DOCA)のピーナツオイル懸濁液(30mg/mL)を1週間2回皮下投与(投与量: 0.1mL/100g)する。DOCA投与開始と同時に飲料水の代わりに1%食塩水を与える。5~7週間後、平均血圧が150~200mmHgになった動物を選び、試験化合物0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、経口投与(投与量: 5mL/kg)した。血圧は大動脈に挿入したカニューレを血圧用トランスジューサに連結し電気的に平均血圧を測定する。試験化合物投与後の平均血圧の最大降下率を下記表に示す。

試験化合物番号	投与量	血圧降下率%
1	10mg/kg	39
2	〃	35
3	〃	41
4	〃	40
5	〃	40
6	〃	44
7	〃	34

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高



第1頁の続き

⑥Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
//(C 07 D 401/12 211:00 213:00)		7431-4C 7138-4C 7138-4C
(C 07 D 401/12 211:00 215:00)		7431-4C 7138-4C 8413-4C
(C 07 D 401/12 211:00 239:00)		7431-4C 7138-4C 7166-4C